

MARINA MACHADO PEREIRA

Análise da associação da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares na artrite reumatoide com desfechos clínicos relatados pelo paciente.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado como requisito parcial ao grau de Médico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina, da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Palhoça, 23 de novembro de 2017.

Dr. Ivânio Alves Pereira
Universidade do Sul de Santa Catarina

Dra. Monique Kowalski Schmitz
Universidade do Sul de Santa Catarina

Dra. Adriana Fontes Zimmermann
Universidade do Sul de Santa Catarina

Análise da associação da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares na artrite reumatoide com desfechos clínicos relatados pelo paciente.

Pereira MM¹, Castro GRW², Neves FS³, Pereira IA²

¹Acadêmica de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

² Professor Doutor da disciplina de Reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

³ Professor Doutor da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

- Marina Machado Pereira – Acadêmica de medicina UNISUL
- Gláucio Ricardo Werner de Castro – Professor Doutor da disciplina de Reumatologia UNISUL
- Fabrício de Souza Neves – Professor Doutor da disciplina de Reumatologia UFSC
- Ivânio Alves Pereira – Professor Doutor da disciplina de Reumatologia UNISUL
- Autor: Marina Machado Pereira; Endereço: Rua Frei Caneca, 64, apartamento 301, Agrônômica, Florianópolis, SC – Brasil; Email: marinampereira9@gmail.com
- Título resumido: Análise da associação das comorbidades ou manifestações extra-articulares na AR com desfechos clínicos relatados pelo paciente.

RESUMO

Objetivo: avaliar a associação da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares na artrite reumatoide com os desfechos clínicos relatados pelo paciente

Metodologia: estudo observacional transversal, realizado através de coleta em banco de dados eletrônico. Uma amostra de 100 pacientes atendidos em serviços de referência em reumatologia foi selecionada por conveniência de acordo com os critérios de classificação ACR 1987 ou do ACR/EULAR 2010. Foram utilizados os questionários de avaliação em saúde HAQ-DI, SF-12, e SF-6D. A associação entre estes questionários e a presença de comorbidades e manifestações extra-articulares foi avaliada por meio de testes de hipóteses qui-quadrado e teste t de Student.

Resultados: 86% dos pacientes eram do sexo feminino, com idade média de 55 anos e fator reumatoide positivo em 65%. A presença de comorbidades foi encontrada em 91% dos pacientes com AR, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) mais comum. Manifestações extra-articulares obtiveram frequência de 39%, principalmente representadas por pneumonia intersticial. Houve associação com relevância estatística entre um pior desfecho de capacidade funcional medido pelo HAQ-DI com presença de comorbidades ($p=0,031$) e dentre estas também com a presença de fibromialgia ($p=0,006$). Em relação a qualidade de vida, avaliadas pelo questionário SF-12 não se encontrou pior qualidade em pacientes com fibromialgia concomitante a AR.

Conclusões: Pacientes que possuem comorbidades associadas a AR demonstraram pior capacidade funcional. Não houve associação de piores desfechos nos questionários de qualidade de vida e capacidade funcional segundo a presença de manifestações extra-articulares. Enfatiza-se a busca ativa e o manejo adequado destas comorbidades durante o acompanhamento dos pacientes com AR, considerando a sua associação com pior desfecho clínico relatado pelo paciente.

Palavras-chave: artrite reumatoide, comorbidade, qualidade de vida, desfecho relatado pelo paciente

ABSTRACT

Objective: to evaluate the association between the presence of comorbidities and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis with patient reported outcomes

Methodology: cross-sectional observational study, performed through electronic database. A sample of 100 patients, assisted at reference services in rheumatology, was selected by convenience according to the ACR 1987 or ACR / EULAR 2010 classification criteria. Health assessment questionnaires HAQ-DI, SF-12, and SF - 6D were used in this study. The association between these questionnaires and the presence of comorbidities and extra-articular manifestations was evaluated using chi-square hypothesis tests, Pearson's correlations and Student's t-test.

Results: 86 percent of the patients were female, with median age of 55 years old, 65 percent had positive rheumatoid factor. The presence of comorbidities was found in 91% of patients with RA and the most common was systemic arterial hypertension. Extra-articular manifestations had a frequency of 39%, mainly represented by interstitial pneumonia. There was a statistically significant association between a worse outcome of the functional capacity measured by HAQ-DI with the presence of comorbidities ($p = 0.031$) and also with fibromyalgia ($p = 0.006$). Regarding the quality of life evaluated by the SF-12 questionnaire, patients with fibromyalgia concomitant to RA did not have worse outcomes.

Conclusions: Patients with comorbidities associated to RA demonstrated worse functional capacity. There was no association of worse outcomes in the questionnaires of quality of life and functional capacity according to the presence of extra-articular manifestations. The active search and the adequate management of these comorbidities during the follow-up of RA patients is emphasized, considering its association with worst patient reported outcomes.

Key words: rheumatoid arthritis, comorbidity, quality of life, patient reported outcomes

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune que gera inflamação articular e determina chance de deformidades irreversíveis em longo prazo, o que pode levar a incapacidade funcional.¹ AR é uma doença comum, com prevalência estimada, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 0,5-1% na população mundial, com maior frequência no sexo feminino.²

O quadro clínico clássico de apresentação da AR é uma poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações. Apesar do predomínio acometimento articular, esta é uma doença de caráter sistêmico e o paciente pode evoluir com o aparecimento de manifestações pulmonares, síndrome de Sjögren secundária, vasculite, nódulos subcutâneos e envolvimento ocular.³ Estas manifestações extra-articulares ocorrem principalmente em pacientes com longa duração da doença, positividade do fator reumatoide (FR) e/ou anticorpo contra o peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), especialmente em títulos altos, e doença erosiva ao raio-x.⁴ Em estudos previamente realizados, provou-se que pacientes com manifestações extra-articulares, têm mortalidade aumentada.⁵⁻⁷

O envolvimento articular na AR é progressivo e o curso pode ser deformante, o que reduz a qualidade de vida do paciente.^{8,9} Segundo dados da OMS, pelo menos 50% dos pacientes com AR após 10 anos não conseguem se manter ativos do ponto de vista laboral.²

Além das manifestações extra-articulares, os pacientes com AR apresentam com maior frequência comorbidades associadas, como por exemplo hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia e eventos cardiovasculares.¹⁰ Radner et al em 2009 comprovaram que incapacidade física dos pacientes com AR está diretamente relacionada com maior número de comorbidades associadas e que isso independe dos níveis de atividade de doença.¹¹

Em pacientes com AR o grau de resposta clínica deve levar em conta três medidas de avaliação de atividade de doença distintas: os desfechos observados pelo médico, os marcadores laboratoriais que indicam atividade de doença como as provas de fase aguda, assim como os exames de imagem, e por fim, os desfechos clínicos relatados pelo paciente.¹² Os desfechos clínicos relatados pelos pacientes, correspondentes a sigla inglesa PRO (patient-reported outcomes), são informações oriundas dos pacientes, sem interferência de terceiros, sobre seu estado de saúde, sua capacidade funcional física e psicológica.¹³ Algumas ferramentas são

utilizadas para qualificar e quantificar estes desfechos como o HAQ-DI (health assessment questionnaire disability index) que avalia a capacidade funcional, e os que avaliam qualidade de vida como o SF-36 e suas versões simplificadas, como o SF-12 e o SF-6D.¹⁴⁻¹⁶

Estudos recentes buscam avaliar se pacientes com AR e comorbidades ou manifestações extra-articulares apresentam diferenças na resposta clínica, assim como pior qualidade de vida.^{17,18} Estratégias de tratamento individualizadas poderiam ser implementadas, caso comprovada a associação de piores desfechos clínicos relatados pelo paciente com a presença de comorbidades associadas, ou manifestações extra-articulares.

Dentro deste contexto, este estudo visa avaliar a associação da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares na artrite reumatoide com os desfechos clínicos relatados pelo paciente.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por ser um estudo observacional transversal, realizado entre junho de 2016 e novembro de 2017 por meio de coleta em banco de dados eletrônico. Os pacientes do estudo foram atendidos em centros especializados para tratamento de pacientes com AR, como a policlínica municipal da Palhoça (AME), Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU) e Hospital Governador Celso Ramos (HGCR). O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética com o número CAAE: 45781015.8.2005.5369.

Uma amostra de 100 pacientes foi calculada como suficiente para medir com significância estatística a existência de correlações entre número de comorbidades e manifestações extra-articulares e escores de capacidade funcional e qualidade de vida, como HAQ-DI, SF-6 e SF-12, tendo como ponto de partida correlações de Spearman (r) a partir de 0,35, com nível de confiança de 95%.

A amostra foi selecionada por conveniência, em que foram utilizados para pesquisa todos os pacientes acima de 18 anos com AR que preencheram os critérios de classificação ACR 1987 ou do ACR/EULAR 2010.

Foram utilizados na pesquisa os questionários já validados HAQ-DI, instrumento composto de 20 itens distribuídos em 8 categorias, como vestir-se, alimentar-se, caminhar e atividades da vida diária, no qual o paciente deve escolher o grau de dificuldade (nenhuma, alguma, muita ou incapaz de realizar) para realizar cada atividade e os resultados variam entre 0 (sem dificuldade) e 3 (incapaz de realizar a atividade); O SF-6D que abrange 6 questões de

domínio de capacidade funcional, limitação global, aspectos sociais, dor, saúde mental e vitalidade, e resulta em valores entre 0-1, sendo resultados mais próximos a 1 equivalentes a melhor qualidade de vida; e o SF-12 que compreende 12 questões, as quais resultarão em 2 resultados distintos que variam entre 0-100, sendo um componente mental e um componente físico, em que pontuações maiores correspondem a um melhor estado de saúde.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences SPSS Version 18.0 Chicago: SPSS Inc.; 2008) versão 10. Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absoluta (n) e relativa (%). A associação entre as variáveis foi avaliada por meio de testes de hipóteses apropriadas ao título e a escala das mesmas (qui-quadrado e teste t de Student). Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Da amostra composta por 100 pacientes, 86% eram do sexo feminino com idade média de 55 anos e desvio padrão de 12,05. Observa-se que a duração média da doença foi de 15 anos $\pm 8,74$ para os participantes do estudo. Manifestações extra-articulares estavam presentes em 39% e comorbidades em 91%. (Tabela 1)

Dentre as manifestações extra-articulares, o envolvimento pulmonar foi a mais comum, ocorrendo em 11%. Em relação as comorbidades a presença de HAS foi a mais frequente, estando presente em 56%. (Tabela 2)

A Tabela 2 nos mostra a ausência de associação do questionário de avaliação em saúde HAQ-DI de acordo com a presença de diferentes manifestações extra-articulares.

Uma associação significativa entre a presença de comorbidades e o HAQ-DI foi encontrada ($p = 0,031$). Pacientes portadores de fibromialgia eram 16% do total do estudo e obtiveram resultados no HAQ-DI com valores superiores aos não portadores, suficiente para gerar um p significativo de 0,006.

O questionário SF-12, que se divide em componente físico e mental, foi avaliado conforme a presença de manifestações extra-articulares e comorbidades como indicado nas Tabelas 3 e 4.

Não se encontrou diferenças significantes nos escores medidos pelo componente físico do questionário SF-12 quando se comparou os pacientes com AR com e sem comorbidades, ou

manifestações extra-articulares ($p > 0,05$). Pacientes portadores de fibromialgia associada a AR diferiram em pontuação daqueles sem esta comorbidade, com valores maiores em fibromialgia ($p = 0,024$)

Quando avaliado o componente mental do SF-12 não se encontrou diferenças nos pacientes com AR com e sem comorbidades ($p = 0,392$) e naqueles com e sem manifestações extra-articulares. (0,200) (tabela 4)

A Tabela 5 visa comparar os valores obtidos no questionário SF-6D.

Pacientes portadores de HAS obtiveram melhor desfecho no SF-6D, ou seja, pontuação superior quando comparados aos pacientes não portadores. ($p = 0,019$) Já pacientes que possuem síndrome de Sjögren secundária e fibromialgia apresentaram uma tendência a maior pontuação no SF-6D, porém sem relevância estatística. ($p = 0,058$ e $0,051$, respectivamente).

DISCUSSÃO

Este é um estudo relevante que não apenas avalia a frequência das manifestações extra-articulares e comorbidades em pacientes com AR, mas a sua associação com a resposta clínica. A análise do estado de saúde por meio de desfechos clínicos relatados pelo paciente (*patient-reported outcomes* - PROs) tem sido considerado uma medida de resposta ao tratamento em estudos recentes em AR, já que os domínios destes diferentes questionários, como o HAQ-DI, SF-12 e SF-6D, utilizados neste estudo, refletem as verdadeiras limitações de qualidade de vida e função impostas pela doença.^{19,20} Estes PROs são mais importantes aos pacientes do que medidas laboratoriais ou de imagem, e seu uso já foi demonstrado como variável independente para remissão sustentada em AR.²¹ Além disso, resultados dos PROs são atualmente ferramentas que podem interferir nas decisões terapêuticas a serem tomadas nestes pacientes.^{19,22-24} A interferência nos desfechos relatados pelos pacientes em AR devido a presença de comorbidades demonstrada neste estudo nos ensina que outros fatores, não diretamente relacionados a doença AR, podem gerar uma interpretação diferente acerca do estado real da doença e gerar decisões clínicas divergentes.

O presente estudo confirma a frequência elevada de manifestações extra-articulares em AR, sendo a mais comum o envolvimento pulmonar intersticial (tabela 2). Analisando a literatura acerca das manifestações extra-articulares em AR, pode-se verificar que estas vêm decaindo em frequência ao longo dos anos, o que parece decorrer da utilização nos últimos 15 anos de novas drogas no arsenal terapêutico, em particular as drogas modificadoras do curso da

doença biológicas. Outros fatores podem justificar a redução destas manifestações como o uso dos fármacos em fase inicial da doença e seguindo estratégias de tratamento atualmente mais agressivas.^{25,26} Em contraste, o envolvimento pulmonar na AR ainda é crescente, como também demonstrado por Bartels et al²⁷ em uma coorte proveniente da VHA (*Veterans Health Administration*), na qual correlaciona este dado ao aprimoramento e maior sensibilidade para o diagnóstico de doenças intersticiais pulmonares com o avanço de exames de imagem e sua maior utilização em pacientes sem expressão clínica evidente desta complicação. A alta frequência de pneumonia intersticial no presente estudo, da mesma forma, não reflete uma incidência maior, mas sim a ampla realização de tomografia computadorizada e espirometria, mesmo em pacientes com baixa suspeita clínica de envolvimento pulmonar.

É sabido que as manifestações extra-articulares em pacientes com AR são mais frequentes dentre os que são positivos para o FR e/ou anti-CCP, especialmente quando em títulos elevados, e da mesma forma naqueles com longa duração da doença.⁴ O envolvimento pulmonar se associa ao tabagismo e é mais frequente no sexo masculino, mas a sub análise da associação das manifestações extra-articulares com estes parâmetros, como gênero, positividade de autoanticorpos como FR e anti-CCP, e com o hábito do tabagismo, não foram o foco do estudo atual.²⁸⁻³¹

Um estudo que avaliou pacientes portadores de doença pulmonar intersticial em AR demonstrou piores desfechos no componente físico do questionário SF-36, versão da qual foram retirados os questionários SF-12 e SF-6D, quando comparados a pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática.³² No presente estudo, que analisou o impacto da presença desta manifestação pulmonar em AR versus a ausência do envolvimento, foram encontradas pontuações equivalentes a pior desfecho de qualidade de vida e capacidade funcional nos questionários HAQ-DI e SF-12 componente físico e mental de acordo com a presença de envolvimento pulmonar intersticial em AR, porém sem significância estatística.

É importante relatar que não se encontrou associação de impacto na qualidade de vida medidos pelo HAQ, domínios físico e mental do SF-12 e pelo SF-6D, de acordo com a presença de manifestações extra-articulares. A ausência desta associação em pacientes portadores de acometimento sistêmico da AR fora demonstrada também, previamente, em uma revisão realizada por Moura et al³³ em uma amostra de 262 pacientes também do Sul do Brasil. Sua pesquisa obteve resultados do HAQ semelhantes ao presente estudo em portadores de manifestações extra-articulares, justificando este dado pelo fato de a medida ter sido realizada em uma única ocasião e não ser uma média que agregasse o valor cumulativo do HAQ no surgimento da manifestação extra-articular. Um entendimento para a ausência da diferença no

HAQ, SF-12 e SF-6D de acordo com a presença das manifestações extra-articulares pode ser devido a que estes questionários não incluem questões relativas a estas manifestações, como por exemplo dispneia aos esforços, tosse, xerostomia ou ardência ocular.

Além das manifestações extra-articulares dos pacientes com AR, um outro aspecto importante verificado foi o encontro de um grande número de pacientes com comorbidades, representando quase a totalidade dos pacientes deste estudo. As mais comuns foram HAS, DM, fibromialgia e dislipidemia. O conhecimento acerca da frequência elevada de comorbidades em pacientes com AR está difundido na literatura e este tópico continua sendo aprofundado em coortes de diferentes países, especialmente com a finalidade de alertar sobre a importância do tratamento destas patologias associadas.^{10,34-36} Algumas delas, como HAS, dislipidemia e diabetes mellitus se associam a maior mortalidade de causa cardiovascular, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral.¹⁷ Não fora constatada associação de piores desfechos clínicos nos PROs quando avaliadas estas comorbidades de forma individual neste estudo. Contudo, dentro deste contexto é fundamental destacarmos a associação encontrada entre pior capacidade funcional no HAQ-DI com a presença de comorbidades. Este resultado está de acordo com diversos estudos, o que reforça a necessidade para o reconhecimento precoce e manuseio adequado das diferentes comorbidades em AR.^{8,19,30,37,38}

A fibromialgia é uma doença de alta prevalência em ambulatórios de reumatologia e muitas vezes encontra-se associada a outras doenças reumáticas, como artrite reumatoide.^{39,40} Tivemos 16% dos pacientes com AR diagnosticados com fibromialgia concomitante neste estudo. Visto que sua fisiopatologia integra dor crônica e fatores psicossociais como distúrbios do sono e de humor, espera-se desfechos de qualidade de vida piores comparado aos pacientes não portadores.⁴¹⁻⁴³ Esta associação foi demonstrada por pior desfecho clínico no HAQ-DI em portadores de fibromialgia. Porém, de forma contrária, no componente físico do SF-12 encontrou-se pontuações menores refletindo melhor estado de saúde, com significância estatística. Em busca de explicar este paradoxo, encontramos estudos na literatura que salientam a interferência de fatores emocionais e pessoais que podem servir como confundidores em resultados de PROs, devido a heterogeneidade nas respostas aos questionários aplicados.⁴⁴⁻⁴⁶

A presença de depressão associada a AR também foi avaliada neste estudo, porém sua associação com piores desfechos nos PROs não foi observada. Todavia, é pertinente destacarmos que a incidência de comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, associadas a doenças de caráter inflamatório é crescente.⁴⁷ Estas comorbidades devem ser manejadas dentro do contexto da AR, visto que o estado emocional dos pacientes pode interferir no êxito do tratamento e em piores desfechos de capacidade funcional.⁴⁸ Os pacientes do

presente estudo foram acompanhados em centros de referência terciários e possuíam amplo acesso a fármacos psicotrópicos para manejo da depressão.

Em conclusão, este artigo demonstrou a relação de piores desfechos em capacidade funcional no questionário HAQ-DI e a presença de comorbidades, assim como fibromialgia. Correlações feitas a partir dos questionários SF-12 e SF-6D não demonstraram associação, exceto o componente físico do SF-12 com fibromialgia. Da mesma forma não se encontrou diferentes resultados nos PROs de acordo com a presença de manifestações extra-articulares. Reforça-se, portanto, a busca ativa e o manejo adequado de comorbidades associadas a AR, a fim de aprimorar a percepção de saúde dos pacientes através da inclusão dos PROs em estratégias terapêuticas individualizadas de acordo com a presença das comorbidades.

REFERÊNCIAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
2. Chronic rheumatic conditions [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 12 September 2016]. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/#>
3. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):141-57.
4. Aurrecochea E, Llorca Díaz J, Diez Lizuain ML, McGwin G Jr, Calvo-Alen J. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. *Rheumatol Int*. 2017;37(4):479-85.
5. Negoescu AF, Tennekone D, Soljak MA, Abraham SM. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis develop in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment: a retrospective chart review from a UK center. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1944-7.
6. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):123-31.
7. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology*. 1999;38(7):668-74.
8. Ranganath V, Maranian P, Elashoff D, Woodworth T, Khanna D, Hahn T et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(10):1809-17.
9. Pincus T. Prediction of Long-Term Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis according to Simple Questionnaire and Joint Count Measures. *Ann Intern Med*. 1994;120(1):26.
10. Pereira IA, Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LSR, Bertolo MB et al. 2012 Brazilian society of rheumatology consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):474-95.
11. Radner H, Smolen J, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(3):536-41.
12. Kilic L, Erden A, Bingham C, Gossec L, Kalyoncu U. The Reporting of Patient-reported Outcomes in Studies of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of 250 Articles. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1300-5.
13. Her MKavanaugh A. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(3):327-34.

14. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S4-S13.
15. Gandek B, Ware J, Aaronson N, Apolone G, Bjorner J, Brazier J et al. Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1171-8.
16. Gonçalves AC, Brucato AB, Bosi MF, Mesquita RC. Validity of the SF-6D index in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):237-45
17. Crepaldi G, Scirè C, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I et al. Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146991.
18. Carmona L. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):897-900.
19. Orbai AM, Bingham CO. Patient Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(4):501.
20. Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE. An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):20.
21. Lee KE, Choi SE, Xu H, Kang JH, Park DJ, Lee SS. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017. [Epub ahead of print].
22. Halls S, Dures E, Kirwan JR, Pollock J, Baker G, Edmunds A et al. Development and testing of candidate items for inclusion in a new rheumatoid arthritis stiffness patient-reported outcome measure. *Rheumatology (Oxford)*. 2017. [Epub ahead of print]
23. Hendrikx J, Jonge MJ, Franssen J, Kievit W, van Riel PLCM. Systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs) for assessing disease activity in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(2):e000202.
24. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019-e000019.
25. Chandrashekara S, Shobha V, Dharmanand BG, Jois R, Kumar S, Mahendranath KM et al. Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease

control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. *Int J Rheum Dis*. 2016. [Epub ahead of print].

26. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013, 25:360–6.

27. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, Rosenthal A, Bridges AJ. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1670-5.

28. Nass FR, Skare TL, Goeldner I, Nisihara R, Messias-Reason IT, Utiyama SR. Análise de quatro marcadores sorológicos na artrite reumatoide: associação com manifestações extra-articulares no paciente e artralgia em familiares. *Rev Bras Reumatol*. 2016. [Epub ahead of print].

29. Murphy D, Hutchinson D. Is Male Rheumatoid Arthritis an Occupational Disease? A Review. *Open Rheumatol J*. 2017;11:88-105.

30. Bluett J, Jani M, Symmons DPM. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017. [Epub ahead of print].

31. Aurecochea E, Ilorcadiá J, Diezlizuain ML, Mcgwin G, Calvo-alen J. Impact of Gender in the Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis*. 2017;4:160

32. Natalini JG, Swigris JJ, Morisset J, Elicker BM, Jones KD, Fischer A. Understanding the determinants of health-related quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2017;127:1-6.

33. Moura M, Zakszewski P, Silva M, Skare T. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):686-94.

34. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(21-22):786-90.

35. Bengtsson K, Jacobsson LT, Rydberg B, Kvist G, Torstenson T, Dehlin M. Comparisons between comorbid conditions and health care consumption in rheumatoid arthritis patients with or without biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: a register-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):499.

36. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):445-58.

37. Hitchon CA, Boire G, Haraoui B, Keystone E, Pope J, Jamal S et al. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function

and worse arthritis disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1751-62.

38. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):441-9.

39. Chakr RM, Brenol C, Ranzolin A, Bernardes A, Dalosto AP, Ferrari G et al. As decisões de tratamento com DMARD na artrite reumatoide parecem ser influenciadas pela fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2016. [Epub ahead of print]

40. Lee JW, Lee KE, Park DJ, Kim SH, Nah SS, Lee JH et al. Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171186.

41. Guevara-Pacheco S, Feican-Alvarado A, Delgado-Pauta J, Lliguisaca-Segarra A, Pelaez-Ballestas I. Prevalence of Disability in Patients With Musculoskeletal Pain and Rheumatic Diseases in a Population From Cuenca, Ecuador. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(6):324-9.

42. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1):e000166.

43. Durán J, Combe B, Niu J, Rincheval N, Gaujoux-Viala C, Felson DT. The effect on treatment response of fibromyalgic symptoms in early rheumatoid arthritis patients: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2166-70.

44. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open*. 2015;1(1):e000146.

45. Dür M, Coenen M, Stoffer MA, Fialka-Moser V, Kautzky-Willer A, Kjekken I et al. Do patient-reported outcome measures cover personal factors important to people with rheumatoid arthritis? A mixed methods design using the International Classification of Functioning, Disability and Health as frame of reference. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:27.

46. Kuusalo L, Puolakka K, Kautiainen H, Karjalainen A, Malmi T, Yli-Kerttula T et al. Patient-reported outcomes as predictors of remission in early rheumatoid arthritis patients treated with tight control treat-to-target approach. *Rheumatol Int*. 2017;37(5):825-30.

47. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017:1-10. [Epub ahead of print]
48. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(12):2136-48.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de uma população de 100 pacientes com artrite reumatoide

Variáveis	n = 100
Sexo Feminino n(%)	86 (86%)
Idade (média ± dp)	55,44 (± 12,05)
Tempo de Doença (média ± dp)	15,13 (± 8,74)
Doença Erosiva n(%)	61 (62,2%)
Fator Reumatoide positivo n(%)	65 (65%)
DAS28 VHS (media ± dp)	3,71 (± 1,45)
Manifestação extra-articular n(%)	39 (39%)
Comorbidades n(%)	91 (91%)

Tabela 2: Análise da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares segundo o questionário HAQ-DI em uma população de 100 pacientes com artrite reumatoide

Variáveis (n=100)	n (%)	HAQ-DI (Média ± DP)	Valor de <i>p</i>
Manifestações Extra-Articulares			
Sim	39	1,201 ± 0,760	0,206
Não	61	0,995 ± 0,832	
Pneumonia Intersticial			
Sim	11	1,295 ± 0,694	0,296
Não	89	1,049 ± 0,819	
Nódulo Subcutâneo			
Sim	9	1,305 ± 0,857	0,419
Não	91	1,053 ± 0,803	
Síndrome de Sjögren Secundária			
Sim	7	1,357 ± 0,417	0,123
Não	93	1,055 ± 0,826	
Vasculite Cutânea			
Sim	2	1,000 ± 0,530	0,870
Não	98	1,077 ± 0,813	
Comorbidades			
Sim	91	1,129 ± 0,804	0,031
Não	9	0,541 ± 0,661	
HAS			

Sim	56	1,111 ± 0,786	0,627
Não	44	1,031 ± 0,840	
Dislipidemia			
Sim	45	1,113 ± 0,764	0,672
Não	55	1,045 ± 0,846	
DM			
Sim	17	1,235 ± 1,034	0,477
Não	83	1,043 ± 0,756	
Fibromialgia			
Sim	16	1,640 ± 0,812	0,006
Não	84	0,968 ± 0,765	
Depressão			
Sim	6	0,708 ± 0,992	0,384
Não	94	1,099 ± 0,794	

HAS hipertensão arterial sistêmica, DM diabetes mellitus

Tabela 3: Análise da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares segundo o questionário SF-12 componente físico em uma população de 100 pacientes com artrite reumatoide

Variáveis (n=100)	n (%)	SF-12 componente físico (Média ± DP)	Valor de p
Manifestações Extra-Articulares			
Sim	39	46,273 ± 3,150	0,913
Não	61	46,340 ± 2,611	
Pneumonia Intersticial			
Sim	11	46,197 ± 4,622	0,928
Não	89	46,328 ± 2,550	
Nódulo Subcutâneo			
Sim	9	46,341 ± 3,003	0,977
Não	91	46,311 ± 2,816	
Síndrome de Sjögren Secundária			
Sim	7	45,402 ± 1,018	0,063
Não	93	46,382 ± 2,900	
Vasculite Cutânea			
Sim	2	45,629 ± 0,902	0,456
Não	98	46,328 ± 2,844	
Comorbidades			
Sim	91	46,358 ± 2,932	0,324
Não	9	45,866 ± 1,135	

HAS

Sim	56	46,780 ± 2,977	0,056
Não	44	45,720 ± 2,510	

Dislipidemia

Sim	45	46,201 ± 3,307	0,728
Não	55	46,406 ± 2,373	

DM

Sim	17	46,401 ± 3,262	0,902
Não	83	46,296 ± 2,740	

Fibromialgia

Sim	16	48,147 ± 3,372	0,024
Não	84	45,964 ± 2,578	

Depressão

Sim	6	45,011 ± 1,969	0,153
Não	94	46,397 ± 2,851	

HAS hipertensão arterial sistêmica, DM diabetes mellitus

Tabela 4: Análise da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares segundo o questionário SF-12 componente mental em uma população de 100 pacientes com artrite reumatoide

Variáveis (n=100)	n (%)	SF-12 componente mental (Média ± DP)	Valor de p
Manifestações Extra-Articulares			
Sim	39	56,962 ± 3,544	0,200
Não	61	57,903 ± 3,567	
Pneumonia Intersticial			
Sim	11	56,895 ± 3,073	0,485
Não	89	57,615 ± 3,634	
Nódulo Subcutâneo			
Sim	9	56,648 ± 3,762	0,474
Não	91	57,624 ± 3,560	
Síndrome de Sjögren Secundária			
Sim	7	55,307 ± 3,226	0,101
Não	93	57,704 ± 3,553	
Vasculite Cutânea			
Sim	2	55,079 ± 2,612	0,398
Não	98	57,586 ± 3,579	
Comorbidades			
Sim	91	57,450 ± 3,624	0,392
Não	9	58,406 ± 3,001	

HAS			
Sim	56	57,068 ± 3,778	0,133
Não	44	58,132 ± 3,229	
Dislipidemia			
Sim	45	57,845 ± 3,792	0,442
Não	55	57,283 ± 3,391	
DM			
Sim	17	57,284 ± 3,632	0,755
Não	83	57,588 ± 3,577	
Fibromialgia			
Sim	16	56,194 ± 3,142	0,082
Não	84	57,792 ± 3,606	
Depressão			
Sim	6	59,358 ± 3,168	0,201
Não	94	57,420 ± 3,577	

HAS hipertensão arterial sistêmica, DM diabetes mellitus

Tabela 5: Análise da presença de comorbidades e manifestações extra-articulares segundo o questionário SF-6D em uma população de 100 pacientes com artrite reumatoide

Variáveis (n=99)	n (%)	SF-6D (Média ± DP)	Valor de <i>p</i>
Manifestações Extra-Articulares			
Sim	39	0,422 ± 0,106	0,084
Não	60	0,378 ± 0,148	
Pneumonia Intersticial			
Sim	11	0,420 ± 0,098	0,416
Não	88	0,392 ± 0,138	
Nódulo Subcutâneo			
Sim	9	0,429 ± 0,086	0,266
Não	90	0,392 ± 0,138	
Síndrome de Sjögren Secundária			
Sim	7	0,482 ± 0,104	0,058
Não	92	0,389 ± 0,135	
Vasculite Cutânea			
Sim	2	0,415 ± 0,127	0,861
Não	97	0,395 ± 0,135	
Comorbidades			
Sim	90	0,402 ± 0,135	0,079
Não	9	0,324 ± 0,112	

HAS			
Sim	55	0,424 ± 0,120	0,019
Não	44	0,359 ± 0,144	
Dislipidemia			
Sim	44	0,403 ± 0,128	0,613
Não	55	0,389 ± 0,140	
DM			
Sim	16	0,432 ± 0,151	0,288
Não	83	0,388 ± 0,131	
Fibromialgia			
Sim	16	0,468 ± 0,156	0,051
Não	83	0,381 ± 0,126	
Depressão			
Sim	6	0,279 ± 0,187	0,168
Não	93	0,403 ± 0,128	

HAS hipertensão arterial sistêmica, DM diabetes mellitus

**Foram avaliados 99 pacientes nesta tabela, visto que 1 participante não preencheu o questionário SF-6D*